

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-027950
(43)Date of publication of application : 30.01.1990

(51)Int.Cl.

A23K 1/18
A23K 1/16

(21)Application number : 63-178258

(71)Applicant : AJINOMOTO CO INC
MITSUBISHI KASEI CORP
(72)Inventor : KOBAYASHI TAKAAKI
SATO HIROYUKI
OKADA HIROYOSHI
MIYAKE MASAO

(22)Date of filing : 19.07.1988

(54) ADDITIVE OF FEED FOR RUMINANT

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare additive of feed for ruminant by forming first cover of specific polymeric material on the surface of acidic salt of basic amino acid to be core and forming second cover of specific synthetic polymer on the covered surface.

CONSTITUTION: An acidic salt of basic amino acid is used as a core and first covering layer composed of nonionic hydrophilic polymeric material and/or anionic hydrophilic polymeric material on the surface of the core. Next, second covering layer composed of synthetic polymeric material soluble or swelling in water in acidic region of $\text{pH} \leq 5.5$ is formed on the surface of the first covering layer, thus the aimed additive of feed for ruminant is prepared. Lysine or arginine, etc., is shown as specific example of acidic salt of basic amino acid. Furthermore, vinylpyrrolidone, etc., is shown as specific example of nonionic hydrophilic polymeric material and homopolymer of acrylic acid or methacrylic acid, etc., is shown as specific example of anionic hydrophilic polymeric material.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 平2-27950

⑬ Int. Cl.³A 23 K 1/18
1/16

識別記号

3 0 5 B
B

庁内整理番号

6754-2B
6754-2B

⑭ 公開 平成2年(1990)1月30日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 反芻動物用飼料添加剤

⑯ 特 願 昭63-178258

⑰ 出 願 昭63(1988)7月19日

⑱ 発 明 者 小 林 隆 明 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 佐 藤 弘 之 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 岡 田 博 義 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社総合研究所内

⑱ 発 明 者 三 宅 正 男 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社総合研究所内

⑲ 出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号

⑲ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑳ 代 理 人 弁理士 木 邑 林

明 細 書

1 発明の名称 反芻動物用飼料添加剤

2 特許請求の範囲

(1) 塩基性アミノ酸の酸性塩を核とし、その表面を非イオン性親水性高分子物質及び/又はアニオン性親水性高分子物質により第一被覆し、第一被覆層の表面をpH 5.5以下の酸性領域で水に溶解もしくは膨潤する合成高分子物質からなる第二被覆層で被覆してなることを特徴とする反芻動物用飼料添加剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は反芻動物用飼料添加剤に関するものである。詳しくは、飼料添加剤中の生物学的活性物質が、反芻動物の第一胃で分解されるのを極力防止し、かつ第四胃以降の消化器官内で高い効率で消化吸収されるように保護された反芻動物用飼料添加剤に関するものである。

(従来の技術と課題)

家畜類の栄養素の補給や疾病の予防抑制等のた

めに微量の飼料添加剤が飼料中に配合されるが、反芻動物では一般に、経口投与されたアミノ酸、蛋白質その他の生物学的活性物質は、弱酸性乃至弱アルカリ性の第一胃(ルーメン)内で微生物発酵によりかなりの部分がアンモニア、炭酸ガスにまで分解され、第一胃内のバクテリア及びプロトゾアは自身の成長と増殖のためにアンモニアを利用し、増殖形成された微生物の蛋白質は、単胃動物の胃に相当する強酸性の第四胃に送られて部分的に消化吸収される。この工程は小腸で完了しそこで吸収されるので吸収効率が低い。

従来、これ等生物学的活性物質が微生物により分解されることなく第一胃を通過し、第四胃以降の消化器官で効率よく吸収されるために、生物学的活性物質を種々の被覆物質で被覆する方法が提案されているが十分な効果は得られていない。

例えば特公昭62-41203では、生物学的活性物質としてのL-リジン塩酸塩のような塩基性アミノ酸の酸性塩を核とし、これをプロピオン酸モルホリノ酸又はポリ(ビニルピリジン)のような、第一

胃の環境下では耐性があるが強酸性の第四胃では溶解もしくは膨潤する合成高分子物質で被覆しているが、L-リジン塩酸塩は水に対する溶解度が大きく、その溶液は酸性であるので、上記のような酸に対する感受性が高い被覆剤では、第一胃の環境下での溶出を防止することが極めて困難であるため、核物質に予め塩基性炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム等の塩基性無機物質を混合又は被覆してpH5.5以上に中和している。

しかしこれ等の塩基性物質は、第四胃で核物質が溶出される際に、胃酸を中和する作用があり、その必要がある場合は別として、胃液のpHが高くなることが懸念される。また、飼料添加剤粒子の比重は、第一胃内の停留時間を適切に維持する上で胃液の比重に近いことが望ましいが、塩基性無機物質を併用すると粒子の比重が増大して第一胃内の停留時間が長くなり、第一胃での粒子の溶出が懸念される。

(課題を解決するための手段)

本発明者等は上記の課題を解決するため鋭意検討した結果、飼料添加剤における生物学的活性物質を核とし、その表面を先ず塩基性窒素を有しない成膜性親水性高分子物質で被覆し、更にその表面をpH 5.5以下の酸性領域で水に溶解もしくは膨潤する合成高分子物質で被覆することによって、核物質の中和を行うことなしに、第一胃での保護性と第四胃での放出性に優れた反芻動物用飼料添加剤が得られるという知見を得て本発明を完成した。

即ち、本発明の要旨は、塩基性アミノ酸の酸性塩を核とし、その表面を非イオン性親水性高分子物質及び/又はアニオン性親水性高分子物質により第一被覆し、第一被覆層の表面をpH 5.5以下の酸性領域で水に溶解もしくは膨潤する合成高分子物質からなる第二被覆層で被覆してなることを特徴とする反芻動物用飼料添加剤に存する。

以下に本発明を詳細に説明する。

〔核物質〕

本発明の反芻動物用飼料添加剤においては、核として生物学的活性物質である塩基性アミノ酸の

酸性塩、あるいはこれと他の生物学的活性物質とを併用した混合物が使用される。

塩基性アミノ酸の酸性塩としては、リジン、アルギニン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸の酸性塩例えば塩酸塩、塩酸塩、硝酸塩、酢酸塩から選ばれる一種または二種以上の混合物が挙げられる。

また、上記塩基性アミノ酸の酸性塩と併用される他の生物学的活性物質としては、栄養物やこれを含む飼料あるいは薬物類が使用され、好ましくは中性アミノ酸、アミノ酸誘導体、アミノ酸のヒドロキシ同族化合物、蛋白質類、炭化水素類、ビタミン類及び獣医薬類から選ばれる一種または二種以上の混合物が挙げられる。具体的には例えば、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、シスチニン、トリプトファン、スレオニン、フェニルアラニン等の中性アミノ酸、N-アシルアミノ酸、N-ヒドロキシメチルメチオニン・カルシウム塩等のアミノ酸誘導体；2-ヒドロキシ-4-メチルメルカプト酸及びその塩等のアミノ酸のヒドロ

キシ同族化合物；穀物粉末、羽毛粉末、魚粉等の天然栄養物の粉末；カゼイン、トウモロコシ蛋白、馬鈴薯蛋白等の蛋白質；澱粉、ショ糖、ブドウ糖等の炭水化物；ビタミンA、ビタミンA酢酸塩、ビタミンAバルミチン酸塩、ビタミンB群、チアミン、塩酸チアミン、リボフラビン、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、パントテン酸コリン、塩酸ピリドキシン、塩化コリン、シアノコバラミン、ビオチン、葉酸、p-アミノ安息香酸、ビタミンD₂、ビタミンD₃、β-カロテン、ビタミンE等のビタミン類及びそれに類する機能を有する物質；テトラサイクリン系、アミノ配糖体系、マクロライド系、ポリエーテル系の抗生物質、ネグフオン等の駆虫剤、ビベラジン等の虫下し、エストロジェン、ステルベストロール、ヘキセストロール、チロプロティン、ゴイトロジェン等のホルモン類が使用される。

〔核物質の造粒〕

上に述べた核物質は、第一被覆処理に先立って周知の造粒法、例えば押出し造粒法、流動造粒法、

転動造粒法、攪拌造粒法等により造粒される。造粒に際しては、造粒用の粘結剤、賦形剤、崩壊剤、比重調節用の充填剤などの飼料用添加剤として生物学的に反芻動物に受け入れられる物質を使用することが好都合である。

粘結剤(バインダー)としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、グアガム、アルギン酸ナトリウム、セルロースグリコール酸ナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム等が挙げられ、また賦形剤としてはラクトース、マンニット等が使用される。これ等の使用量は核物質100重量部に対し通常1~50重量部が適当であり、水及び/又はアルコールの溶液として噴霧して使用される。崩壊剤としては馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶性セルロース等が挙げられる。

更に、充填剤としては、比重が1.0より小さい微小中空珪酸ナトリウム球、微小中空珪酸ナ

リウム球、微小中空珪酸カルシウム球、シラスバルーン、あるいは比重が2.0より大きいタルク、カオリン、マイカ、珪石、珪酸カルシウム、珪藻土等の無機物質が挙げられ、上記比重が1.0より小さい物質と比重が2.0より大きい物質の双方を適切な量で使用して、最終造粒物の比重を第一胃の胃液の比重と近い値となるように選ぶことにより、飼料添加剤の胃内での滞留時間が過大になるのを防止することができるので好ましい。これ等の外、地人畜産発酵の薬剤製造法(上)医薬品開発基礎講座X1、133~154頁に記載されている粘結剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤など公知の添加剤を必要に応じて使用することができる。

【第一被覆】

本発明においては、上に述べた造粒した核物質の表面を、非イオン性親水性高分子物質及び/又はアニオン性親水性高分子物質によって第一被覆するものであり、これにより、水に対する溶解度が大きく水溶液が酸性の核物質である塩基性アミ

ノ酸の酸性塩と、後記するpH 5.5以下の酸性領域で水に溶解もしくは膨潤する合成高分子物質からなる第二被覆層とが隔離され、その結果核物質を周知の塩基性物質と混合したり核物質を塩基性物質で被覆すること無しに、核物質の第一胃での良好な保護性と第四胃での放出性を満足させることができる。

第一被覆剤として用いる非イオン性親水性高分子物質及びアニオン性親水性高分子物質としては下記のもの挙げられる。

【非イオン性親水性高分子物質】

(1) ビニルピロリドン、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、アクリルアミド、N-置換アクリルアミド、メタクリルアミド、N-置換メタクリルアミド等の単独重合体；上記化合物とステレン、アクリロニトリル、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、無水マレイン酸等との共重合体；エチレンオキシド、プロピレンオキシドの単独重合体又は両者の共重合体；分子量2,000~1,000,000好ましくは3,000

~500,000の酢酸ビニル単独重合体の部分加水分解物(10~98モル%)あるいは酢酸ビニルとN-置換メタクリルアミドもしくはビニルピロリドンとの共重合体の部分加水分解物(10~98モル%)等の合成高分子物質

(2) グアガム、キサンタンガム、澱粉、マンナン、ガラクトン、ふのり、トラガントガム、デキストラン、レバン、アラビアガムから選ばれた天然の多糖類

(3) ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロースエーテル類；酢酸セルロースのようなセルロースエステル類；ビスコース、ジアルデヒド澱粉等の半合成高分子物質

【アニオン性親水性高分子物質】

(1) アクリル酸又はメタアクリル酸の単独重合体；アクリル酸又はメタアクリル酸とステレン、アクリロニトリル、アクリル酸エステル、メタク

リル酸エステル、無水マレイン酸等との共重合体；分子量2,000~1,000,000好ましくは3,000~500,000のアクリルアミド、アクリロニトリル、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル等の単独重合体の部分加水分解物(10~98モル%)の塩；分子量2,000~1,000,000好ましくは3,000~500,000のアクリルアミド、アクリロニトリル、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル等と、スチレン、ヒドロキシエチルアクリレート、酢酸ビニル等との共重合体の部分加水分解物(10~98モル%)の塩等の合成高分子物質

(2) カルボキシメチルセルロースの塩、カルボキシメチルエチルセルロースの塩等のセルロースエーテル類；セルロースフタレートの塩、セルロースアセテートフタレートの塩等のセルロースエステル類等の半合成高分子物質

アニオン性親水性高分子物質は、好ましくはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等として使用され、特にナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモ

ニウム塩が望ましい。

これ等の非イオン性親水性高分子物質及び／又はアニオン性親水性高分子物質と共に、粒子の比重の調節、粒子表面の平滑性の調節等の目的で生理的に許容される無機物を併用することができる。許容される無機物としては、タルク、アルミニウム、マイカ、珪石、珪酸カルシウム、カオリン、ベントナイト、珪藻土、微小中空ガラス球、シラスバルーン、珪酸カルシウムバルーン等が挙げられ、単独で又は二種以上が併用して使用される。

第一被覆剤の使用量は、核物質100重量部に対し5重量部以上特に10重量部以上が望ましく、上限は特に無いが、通常は核物質100重量部に対し5~300重量部程度が使用される。第一被覆剤の量が過小である場合には、核物質である塩基性アミノ酸の酸性塩は水に溶解すると酸性を示すので、第一被覆層を設けた効果が充分発揮されない。

なお、第一被覆の方法としては、流動コーティング法、遠心流動コーティング法等の一般的なコーティング法を適用することができる。例えば遠

心流動造粒コーティング装置を使用し、造粒した核物質を第一被覆剤及び水、アルコール等と所定の量比で供給して被覆処理し、次いで乾燥することにより実施される。

〔第二被覆〕

本発明においては、第一の被覆処理した粒子の表面を第二被覆層で被覆するものである。

第二被覆は、第一被覆粒子が第一胃内で長時間滞留する際に安定な状態に保護すると共に、第四胃で比較的短時間の滞留時間内に核物質を速やかに溶出させるためのものである。従って第二被覆剤としては、反芻動物の第一胃の胃液に対応する弱酸性乃至弱アルカリ性の条件下では安定であるが、第四胃の胃液に対応する強酸性の条件下では崩壊、影響又は溶出する性質を具備するもの、即ち、pH 5.5以下の酸性領域で水に溶解もしくは膨潤する合成高分子物質が使用される。

第二被覆剤の具体例としては、例えば以下の物質を挙げることができる。

ベンジルアミノメチルセルロース、ジメチルア

ミノメチルセルロース、ジエチルアミノメチルセルロース、ビペリジルエチルヒドロキシエチルセルロース、セルロースアセテートジエチルアミノアセテート、セルロースアセテートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル、エチルセルロース-N,N-ジエチルアミノヒドロキシプロピルエーテル、エチルセルロースビリジノヒドロキシプロピルエーテル等のセルロース誘導体；N,N-ジエチルビニルアミン・ビニルアセテート共重合体、ビニルビペリジン・ビニルアセテート共重合体、ビニルベンジルアミン・ビニルアセテート共重合体、ポリビニルジエチルアミノアセトアセタール、ポリビニルベンジルアミノアセトアセタール、ビニルビペリジニアセトアセタール・ビニルアセテート共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等のアセテート誘導体；ポリジエチルアミノメチルスチレン、ポリジエタノールアミノメチルスチレン；ポリジメチルアミノエチルメタクリレート、ジメチルアミノエチルアクリレート・メチルメタクリレート共重合体、ジメチルア

ミノエチルメタクリレート・メチルメタクリレート共重合体、2-(4-ホルホリノ)エチルアクリレート・メチルメタクリレート共重合体；ポリ2-メチル-5-ビニルピリジン、ポリ2-エチル-5-ビニルピリジン、ポリ2-ビニルピリジン、ポリ4-ビニルピリジン等のポリビニルピリジン；2-ビニルピリジン・スチレン共重合体、4-ビニルピリジン・スチレン共重合体、2-エチル-5-ビニルピリジン・スチレン共重合体等のビニルピリジン・スチレン共重合体；2-ビニルピリジン・アクリロニトリル共重合体、2-エチル-5-ビニルピリジン・アクリロニトリル共重合体、ビニルエチルピリジン・アクリロニトリル共重合体等のビニルピリジン・アクリロニトリル共重合体；2-ビニルピリジン・メチルメタクリレート共重合体、4-ビニルピリジン・メチルメタクリレート共重合体等のビニルピリジン・メチルメタクリレート共重合体；2-ビニルピリジン・ブタジエン共重合体のようなビニルピリジン・ブタジエン共重合体；2-ビニルピリジン

・ブタジエン・スチレン共重合体、2-ビニルピリジン・スチレン・メチルメタクリレート共重合体等の2-ビニルピリジンとブタジエン及びスチレン、あるいはスチレン及びメチルメタクリレートとの共重合体；N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド・アクリロニトリル共重合体、N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド・スチレン共重合体、N,N-ジメチルアミノプロピルメタクリルアミド・アクリロニトリル共重合体、N,N-ジメチルアミノプロピルメタクリルアミド・スチレン共重合体等のアクリルアミド又はメタクリルアミドとアクリロニトリル又はスチレンとの共重合体；テレフタル酸又はマレイン酸とN-n-ブチルジエタノールアミンとの反応縮合物及びプロピレングリコール・マレイン酸ポリエステルのベンジルアミン付加物。

以上の第二被覆剤のうち好ましいのは、アミノ基を含有する合成高分子物質、塩基性窒素を含有する合成高分子物質であり、具体的にはジメチルアミノエチルメタクリレートとメタクリル酸アル

キルエステルとの共重合体；2-メチル-5-ビニルピリジン、2-ビニルピリジン、4-ビニルピリジン、2-ビニル-6-メチルピリジン及び2-ビニル-5-メチルピリジンから選ばれたビニルピリジンと、メタクリル酸及びアクリロニトリルから選ばれたアクリル化合物又はスチレンとの共重合体である。

上記の第二被覆剤と共に、タルク、アルミニウム、マイカ、シリカ、カオリン、ベントナイト、珪藻土、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム等の融着防止剤を含有させてもよい。

第二被覆剤の使用量は、被覆した粒子が反芻動物の第一胃内で滞留する間に核物質を安定な状態に保護し、かつ第四胃内での比較的短い滞留時間内に核物質を速やかに溶出させるに足る量であればよく、粒子の大きさや第二被覆剤の種類によっても異なるが、通常被覆前の粒子に対して10～200重量%好ましくは15～80重量%が使用される。

第二被覆の方法としては、例えばバンコーティング法、流動コーティング法、遠心流動コーティ

ング法等の一般的なコーティング法を何れも適用することができる。第二被覆に際し、被覆剤は通常適当な溶媒例えば塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、トルエン等に溶解して使用されるが、乳化剤を用いてエマルジョンとして使用することもできる。また、被覆に際し前記の融着防止剤を懸濁した状態で併用してもよい。

以上のようにして得られる本発明の反芻動物用飼料添加剤は、反芻動物への経口投与に適合する大きさであることが必要であり、通常直径が0.4～5mm、特に0.8～3.5mm程度のものが好ましい。また、飼料添加剤の比重が1～1.4程度のものが反芻動物の胃液と近似しており、飼料添加剤の胃内での滞留時間が過大になる恐れがないので好ましい。

(実施例)

以下本発明を実施例について更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限りこれ等の

実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例及び比較例において「%」は特に規定しない限り重量%を示すものとする。

また、飼料添加剤が反芻動物用として有用であり実用的であることの評価は次の試験方法による以下の基準によった。

〔試験方法〕

内容積300 mlの三角フラスコに試料1 gを採取し、反芻動物の第一胃液に相当するMcDougall緩衝液^{*}又は第四胃液に相当するClark Lubs緩衝液^{*}を夫々200 ml宛添加し、 $39 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の恒温槽中で振幅4 cmで91回/分の往復振動を与えつつ振盪し、McDougall緩衝液では24時間後、Clark Lubs緩衝液では2～3時間後の生物学的活性物質の溶出量を高速液体クロマトグラフィーにより定量した。

〔評価基準〕

McDougall緩衝液中で24時間振盪した場合に、試料中のアミノ酸塩の85%以上望ましくは75%以上が安定に保持され、かつClark Lubs緩衝液中で3時間振盪した場合に試料中の生物学的活性物質

の大部分が溶出されることを評価基準とした。

(注) McDougall緩衝液^{*}：

炭酸水素ナトリウム7.43 g、磷酸二ナトリウム・12水塩7.0 g、塩化ナトリウム0.34 g、塩化カリウム0.43 g、塩化マグネシウム・8水塩0.10 g及び塩化カルシウム0.05 gを水1000 mlに溶解し、炭酸ガスを飽和させて調製する(pH 8.8)。

Clark Lubs緩衝液^{*}：

0.2 N塩化カリウム50 ml及び0.2 N塩酸10.6 mlを水139.4 mlに加えて調製する(pH 2.0)。

実施例 1

(イ)〔核物質の造粒〕

遠心流動造粒コーティング装置(フロイント産、富士 CF-360)に、種核として粒径20～24メッシュの白糖の結晶を入れ、回転させながらL-リジン塩酸塩とタルクとの10:2混合物を少量ずつ添加し、バインダーとしてヒドロキシプロピルセルロースの4%水溶液を噴霧して造粒を行った。得られた造粒物を流動層型乾燥機で乾燥し、標準篩で分級して71.8%のL-リジン塩酸塩を含有する9～10メ

ッシュの造粒物を得た。

(ロ)〔第一被覆〕

上記(イ)で得たL-リジン塩酸塩の造粒物2000 gを遠心流動造粒コーティング装置に入れ回転させながら、ポリビニルピロリドンK-30の5%メタノール溶液にタルクを加えた懸濁液(ポリビニルピロリドン:タルク=10:3)8538.5 gを噴霧して被覆処理した後、流動層型乾燥機で乾燥して第一被覆物を得た。

(ハ)〔第二被覆〕

4-ビニルピリジン・ステレン共重合体(重量組成70:30、エタノール中0.5 g/dlでの還元粘度： $\eta_{sp}/c=1.30$)及びその1/8量のステアリン酸(融着防止剤)の混合物をエタノールに溶解して4%濃度のコーティング液とし、このコーティング液とタルク粉末とを、共重合体:タルク粉末:ステアリン酸の重量比が30:85:5となるような割合で第二被覆剤として使用した。

前記(ロ)で得た第一被覆物を流動コーティング装置内に供給し、上記コーティング液を噴霧しつ

つタルク粉末を添加して、第二被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の29.4%になるまで被覆処理を行った。なお、被覆層の重量は、被覆後70℃で5時間静置して乾燥した後の重量から造粒核物質の重量を差引いた値であり、所定の重量になるまで被覆乾燥を繰返す。以下同じ。

得られた第二被覆粒子中のL-リジン塩酸塩含有率は39.8%であり、その比重(空気比較比重計による測定、以下同じ)は1.20であった。

この被覆粒子をMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、L-リジン塩酸塩は85%が保持されていた。またClark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は100%溶出した。

比較例 1

実施例1(イ)の方法によりL-リジン塩酸塩を造粒して得られた、71.8%のL-リジン塩酸塩を含有する9～10メッシュの造粒物について、実施例1(ロ)のポリビニルピロリドンによる第一被覆処理を行わず、直接に実施例1(ハ)における4-ビニルピリジン・ステレン共重合体による第二被覆処理

を、被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の31.0%になるまで行った。

得られた粒子中のL-リジン塩酸塩はMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、24.3%が保持されていたに過ぎなかった。またClark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は99.5%溶出した。

実施例2

(イ)[核物質の造粒]

実施例1の(イ)と同様にしてL-リジン塩酸塩の造粒物を得た。

(ロ)[第一被覆]

上記(イ)で得たL-リジン塩酸塩2000gの造粒物を遠心流動造粒コーティング装置に入れ回転させながら、ヒドロキシプロピルセルロースの5%メタノール溶液にタルクを加えた懸濁液(ヒドロキシプロピルセルロース:タルク=10:3)6158.7gを噴霧して被覆処理した後、流動層型乾燥機で乾燥して第一被覆物を得た。

(ハ)[第二被覆]

(ハ)[第二被覆]

実施例2の(ハ)と同一の方法により、4-ビニルピリジン・スチレン共重合体を第二被覆剤として、第二被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の32.2%になるまで被覆処理を行った。得られた第二被覆粒子中のL-リジン塩酸塩含有率は39.4%であり、その比重は1.20であった。

この被覆粒子をMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、L-リジン塩酸塩は100%が保持されていた。またClark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は97%溶出した。

実施例4

(イ)[核物質の造粒]

遠心流動造粒コーティング装置に、種核として粒径20~24メッシュの白糖の結晶を入れ、回転させながらL-ヒスチジン塩酸塩とタルクとの20:1混合物を少量ずつ添加し、バインダーとしてヒドロキシプロピルセルロースの4%水-エタノール溶液(水:エタノール=40:60)を噴霧して造粒を行った。得られた造粒物を流動層型乾燥機で乾燥し、

前記(ロ)で得た第一被覆物を遠心流動コーティング装置内に供給し、回転しながら実施例1(ハ)で使用した4-ビニルピリジン・スチレン共重合体を第二被覆剤として、第二被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の20.7%になるまで被覆処理を行った。得られた第二被覆粒子中のL-リジン塩酸塩含有率は46.1%であり、その比重は1.11であった。

この被覆粒子をMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、L-リジン塩酸塩は99%が保持されていた。またClark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は100%溶出した。

実施例3

(イ)[核物質の造粒]

実施例1の(イ)と同一の方法によりL-リジン塩酸塩の造粒物を得た。

(ロ)[第一被覆]

実施例2の(ロ)と同一の方法により、ヒドロキシプロピルセルロースで被覆された第一被覆物を得た。

分級して81.8%のL-ヒスチジン塩酸塩を含有する9~10メッシュの造粒物を得た。

(ロ)[第一被覆]

上記(イ)で得たL-ヒスチジン塩酸塩2000gの造粒物を遠心流動造粒コーティング装置に入れ回転させながら、ヒドロキシプロピルセルロースの5%メタノール溶液にタルクを加えた懸濁液(ヒドロキシプロピルセルロース:タルク=10:3)6722.4gを噴霧して被覆処理した後、流動層型乾燥機で乾燥して第一被覆物を得た。

(ハ)[第二被覆]

前記(ロ)で得た第一被覆物を遠心流動コーティング装置内に供給し、回転しながら実施例1(ハ)で使用した第二被覆剤を使用して、第二被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の22.3%になるまで被覆処理を行った。得られた第二被覆粒子中のL-ヒスチジン塩酸塩含有率は52.3%であり、その比重は1.13であった。

この被覆粒子をMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、L-ヒスチジン塩酸塩は94%が保持され

ていた。またClark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-ヒスチジン塩酸塩は91%溶出した。

実施例 6

(イ)[核物質の造粒]

実施例1の(イ)と同一の方法によりL-リジン塩酸塩の造粒物を得た。

(ロ)[第一被覆]

上記(イ)で得たL-リジン塩酸塩2000gの造粒物を遠心流動造粒コーティング装置に入れ回転させながら、ヒドロキシプロピルセルロースの5%メタノール溶液にタルクを加えた懸濁液(ヒドロキシプロピルセルロース:タルク=10:3)6158.7gを噴霧して被覆処理した後、流動層型乾燥機で乾燥して第一被覆物を得た。

(ハ)[第二被覆]

H,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート・メチルメタクリレート・ブチルメタクリレート共重合体(Röhm Pharma社、商品名 Eudragit E100)、アルミニウム粉末及びタルク粉末の混合物(重量

比70:15:15)に、共重合体濃度が5%になるようにエタノールを添加し、室温で攪拌して第二被覆用のスラリー液を調製した。

前記(ロ)で得た第一被覆物を遠心流動コーティング装置内に供給し、回転しながら上記第二被覆用のスラリー液を被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の20.3%になるまで噴霧して第二被覆処理を行った。

得られた第二被覆粒子中のL-リジン塩酸塩含有率は46.3%であり、その比重は1.13であった。

この被覆粒子をMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、L-リジン塩酸塩は90%が保持されていた。また、Clark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は100%溶出した。

実施例 8

(イ)[核物質の造粒]

実施例1の(イ)と同一の方法によりL-リジン塩酸塩の造粒物を得た。

(ロ)[第一被覆]

上記(イ)で得たL-リジン塩酸塩3000gの造粒物を

遠心流動造粒コーティング装置に入れ回転させながら、ポリアクリル酸ソーダの3%水溶液にタルクを加えた懸濁液(ポリアクリル酸ソーダ:タルク=10:3)16100gを噴霧して被覆処理した後、流動層型乾燥機で乾燥して第一被覆物を得た。

(ハ)[第二被覆]

上記(ロ)で得た第一被覆物を遠心流動コーティング装置内に供給し、回転しながら実施例1の(ハ)における第二被覆剤のスラリー液を使用し、第二被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の23.4%になるまで噴霧して第二被覆処理を行った。

得られた第二被覆粒子中のL-リジン塩酸塩含有率は46.2%であり、その比重は1.18であった。

この被覆粒子をMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、L-リジン塩酸塩は93%が保持されていた。また、Clark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は93%溶出した。

比較例 2

実施例5(イ)におけるL-リジン塩酸塩71.8%を含有する9~10メッシュの造粒物について、実施

例5(ロ)のヒドロキシプロピルセルロースによる第一被覆処理を行わず、直接に実施例5(ハ)におけるEudragit E100・アルミニウム・タルクによる第二被覆処理を、被覆層の占める割合が被覆後の粒子全重量の31.0%になるまで行った。

得られた粒子中のL-リジン塩酸塩はMcDougall緩衝液中39℃で24時間振盪後、24.3%が保持されていたに過ぎなかった。またClark Lubs緩衝液中39℃で3時間振盪することによりL-リジン塩酸塩は99.5%溶出した。

(発明の効果)

本発明の飼料添加剤は、上記の実施例及び比較例から明らかなように、反芻動物の第一胃の胃液に相当するMcDougall緩衝液中への生物学的活性物質の溶出率が極めて低く、かつ第四胃の胃液に相当するClark Lubs緩衝液中への生物学的活性物質の溶出率が著しく高い値を示し、反芻動物用飼料添加剤として有用であり、産業的意義は極めて大きい。